

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedida a solicitud  
con los requisitos  
sentados en el art.  
tenido en cuenta.

ES

11	NUMERO	476.487
22	FECHA DE PRESENTACION	29-12-1978

A1

3 MAR 1979

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COD; A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE QUINOLEINA"

71	SOLICITANTE (S)
	SYNTHELABO (9254/46 B)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1 Avenue de Villars, 75341 Paris Cedex 07, Francia

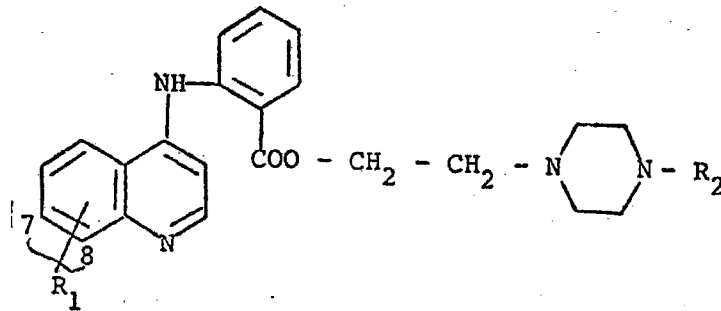
72	INVENTOR (ES)
	Doñ Pierre René Lucien GIUDIGELLI, Henry NAJER, Philippe, Michel, Jacques MANOURY y André, Pierre, Fernand DUMAS

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-70.766)

POOR QUALITY

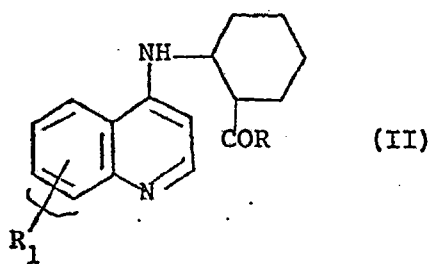
La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de quinoleína que responden a la fórmula



en la que

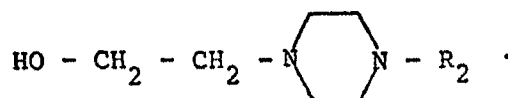
$R_1$  representa un átomo de cloro, un grupo  $CF_3$  ó  $SCF_3$ , y  $R_2$  representa un radical fenilo que puede llevar uno o dos sustituyentes seleccionados entre Cl,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y  $SCF_3$ , con la condición de que el radical fenilo esté sustituido cuando  $R_1$  representa un átomo de cloro, así como sus sales de adición obtenidas con ácidos farmacéuticamente aceptables,

procedimiento que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II)



en la que

R representa un grupo OH o un grupo funcional derivado o un grupo O-alcoholo, con un derivado de fórmula (III)



5

Cuando R es OH, también se puede emplear un derivado funcional (cloruro o anhídrido) del ácido.

10

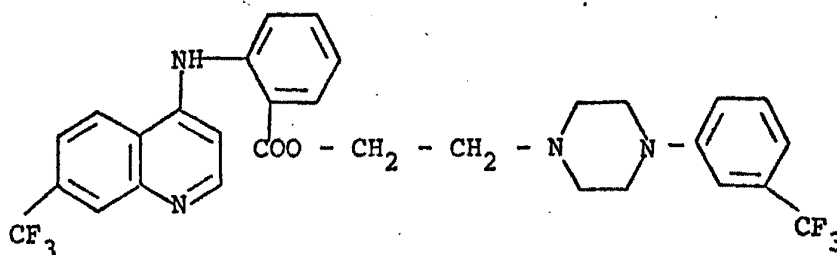
La esterificación directa se efectúa de modo clásico.

La transesterificación (R = O-alcoholo) se efectúa en condiciones básicas en presencia de un metal alcalino o un hidruro alcalino.

15

La presente invención se refiere más particularmente a la preparación del compuesto de fórmula

20



25

El ejemplo siguiente ilustra la invención.

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 5,9 g (0,05 moles) de (trifluorometil-7-quinoleil-4-amino)-2-benzoato de metilo, 16,2 g (0,059 moles) de (m-trifluorometilfenil-4-piperazino)-2-etanol, 150 ml de tolueno anhidro y 0,03 g de sodio. Se filtra un ligero material insoluble y se evapora el tolueno del filtrado.

30

Se disuelve el producto que queda en una mezcla de cloruro de metileno y acetona (8:2) y se hace pasar esta disolución por una columna de sílice. Se eluye con la misma mezcla de disolventes, y se recoge el producto de elución por fracciones de 50 ml. Estas fracciones se examinan por cromatografía de capa delgada. Se reúnen las que contienen el éster buscado casi puro y se elimina el disolvente. Se tritura el producto residual en una mezcla de éter y éter de petróleo, se filtra con succión y se seca. Se obtiene así el (trifluorometil-7-quinoleil-4-amino)-2-benzoato de (m-trifluorometilfenil-4-piperazino)-2-etilo, que funde a 88-90°C.

Los compuestos de la invención poseen interesantes propiedades farmacológicas en los campos analgésico y antiinflamatorio.

Su toxicidad se ha determinado según el método de Miller y Tainter (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1944, 57, 261).

La DL 50 varía de 2000 a 4000 mg/kg por vía oral.

La actividad analgésica se ha determinado según el protocolo experimental de Siegmund (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95, 729) modificado por Cheymol (C.R. Soc. Biol. 1963, 157, 521) y Brittain (Nature, Londres 1963, 20, 895).

La DA varía entre 4 y 50 mg/kg por vía oral.

La actividad antiinflamatoria se ha determinado por medio del ensayo del edema de la pata provocado en rata Sherman por el método de Winter y colab. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, 111, 544).

La DA varía de 30 a 100 mg/kg por vía oral.

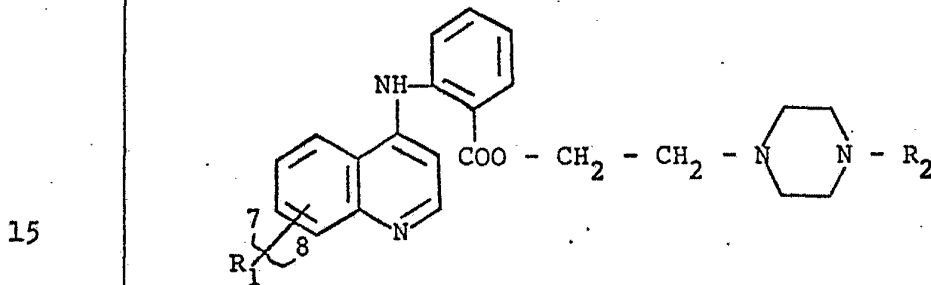
Los compuestos de la invención pueden emplearse, en cualquier forma apropiada, en asociación con cualquier excipiente útil, para el tratamiento de las diversas algias.

5

## - REIVINDICACIONES -

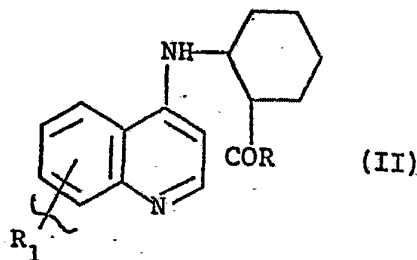
5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de quinoleína de fórmula



20 en la que  $R_1$  representa un átomo de cloro, un grupo  $CF_3$  ó  $SCF_3$ , y  $R_2$  representa un radical fenilo que puede llevar o no uno o dos sustituyentes elegidos entre Cl,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y  $SCF_3$ , con la condición de que el radical fenilo esté sustituido cuando  $R_1$  representa un átomo de cloro, así como sus sales de adición obtenidas con ácidos farmacéuticamente aceptables, procedimiento caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

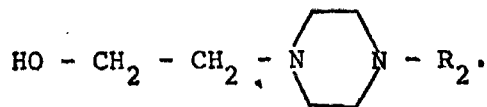
25



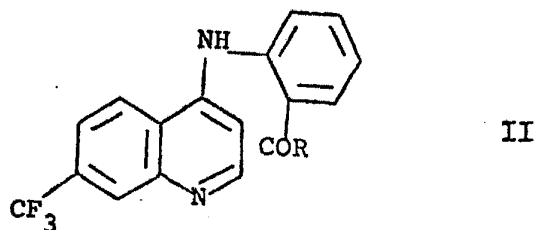
30

08018

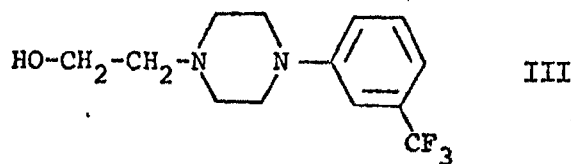
en la que R representa un grupo OH o un grupo funcional derivado ó un grupo O-alcohilo, con un derivado de fórmula (III)



2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que R tiene el significado dado en la reivindicación 1ª, con el compuesto (III)



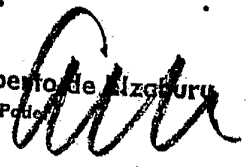
3ª.- "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE QUINOLEINA".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de siete hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 17. ENE. 1979  
P.A.

Alberto de Lizasoain  
Por Poder



08019

FB.